کم‌خونی میکروسیتیک در کودکان PKU در تهران

دکتر علی کشاورز ـ دانشیار واحد تغذیه و بیوشیمی ـ دانشکده بهداشت ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر جلالی ـ استادیار واحد تغذیه بیوشیمی ـ دانشکده بهداشت ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران
مهرانگیز ابراهیمی ممقانی ـ کارشناس ارشد تغذیه ـ دانشکده بهداشت ـ دانشگاه علوم پزشکی تبریز

Microcytic Anemia in Children with Phenylketonuria in Tehran

ABSTRACT

Sixty-nine children with phenylketonuria (PKU) under coverage of Tehran Genetic Research and Consultation Center, fed Lofenalac and Phenylfree were studied. The 24-hour dietary recall method was used to determine food intake and blood samples were analyzed for iron parameters. The results showed that over 7% of the children had a low intake of energy, protein and iron. In addition, hemoglobin and hematocrit were lower than normal in 3.1% of the children, while in 24.2% of them there was decreased serum transferrin saturation percent. There was a statistically significant relationship between lenght of diet therapy and iron parameters. The findings show that inadequate nutrient intakes may, over time, cause appearance of anemia signs in the children with PKU dependent on special formulations.

چکیده

به منظور ارزیابی کم‌خونی میکروسیتیک در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری، ۶۹ کودک تحت پوشش مرکز تحقیقات ژنتیک و مشاوره انسانی تهران که از فرمولاهای فنیل فری‌ولوفنالاک تغذیه می‌شدند مورد مطالعه قرار گرفتند. دریافت غذایی این کودکان در طی ۲۴ ساعت گذشته مورد ارزیابی قرار گرفت از کلیه کودکان جهت اندازه‌گیریهای بیوشیمیایی و هماتولوژی نمونه خون گرفته شد. نتایج مطالعه کمبود دریافت انرژی، پروتئین و آهن را در بیش از ۷۰٪ کودکان نشان داد. همچنین ۲۴/۲٪ کودکان مورد مطالعه کاهش درصد اشباع ترانسفرین سرم را نشان دادند در حالیکه کمبود غلظت هموگلوبین و هماتوکریت در ۳/۱٪ کودکان وجود داشت. به علاوه همبستگی معنی‌داری میان طول مدت رژیم درمانی و شاخصهای آهن بدن مشاهده شد. یافته‌های مطالعه نشان می‌دهد که عدم کفایت دریافت مواد مغذی ممکن است با گذشت زمان علائم کم‌خونی را در این کودکان که متکی بر فرمولاهای ویژه هستند سبب شود.

مقدمه

بیماری فنیل‌کتونوری (PKU) از اختلالات متابولیکی مادرزادی است که به دلیل نقص آنزیم فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز ایجاد می‌گردد، ولی با تشخیص به موقع و رعایت رژیم غذایی محدود از فنیل آلانین می‌توان از صدمات مغزی آن پیشگیری نمود. درمان رژیمی این بیماری بر اساس محصولات نیمه سنتتیک می‌باشد که گرچه تکامل طبیعی روانی ـ حرکتی را در بیماران زود درمان شده فراهم می‌نماید، اما در رابطه با عوارض جانبی ناشی از کمبودهای تغذیه‌ای در این افراد گزارشهایی ارائه شده است(۱). Hanley و همکارانش(۲) عقب‌ماندگی رشد و کم‌خونی را در نوزادان PKU مشاهده نموده و Alexander(۳) به کمبود آهن و سایر عناصر اشاره کرده است. سایر محققین نیز شواهدی از اختلالات وضعیت آهن، مس، سلنیم و روی را در کودکان PKU ارائه نمودند(۹-۴). منبع اصلی آهن و سایر عناصر در رژیم غذایی کودکان طبیعی را غذاهای پروتئینی تشکیل می‌دهند که این قبیل عناصر در رژیم غذایی کودکان PKU محدود می‌گردد و از طریق فرمولهای سنتتیک حاوی اسیدهای آمینه بجز فنیل‌آلانین تأمین می‌شود. Agget, Davies(۸) اظهار داشتند که ممکن است دریافت ناکافی این عناصر وجود داشته باشد.

با توجه به بروز $\frac{۱}{۸۰۰۰}$ بیماری فنیل‌کتونوری در ایران (۱۱-۱۰) و با توجه به محدودیت بررسی‌ها در زمینه وضعیت تغذیه‌ای

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-06]

کودکان PKU بخصوص از نظرکم‌خونی ناشی از فقر آهن در جهان و نبود مطالعه‌ای در زمینه وضعیت تغذیه‌ای این کودکان در ایران مطالعه حاضر با هدف بررسی وضعیت کم‌خونی میکروسیتیک در کودکان PKU انجام شد.

روش و مواد

۱ـ افراد مورد مطالعه

۶۹ کودک مبتلا به PKU با میانگین سنی ۲۹/۷۲ ± ۵۴/۵۵ ماه (محدوده سنی ۱۲-۱ سال) شامل ۴۱ دختر (۵۹/۴٪) و ۲۸ پسر (۴۰/۶٪) بطور تصادفی از مرکز تحقیقات ژنتیک و مشاوره انسانی تهران که طیف وسیعی از کودکان PKU ایران را تحت پوشش دارد برگزیده شدند. کودکان از گروههای مختلف اقتصادی ـ اجتماعی بوده و حداقل در طی چهار ماه اخیر از مکمل ویتامین و مواد معدنی استفاده نکرده بودند. همچنین افراد مورد مطالعه مبتلا به بیماریهای مؤثر بر وضعیت آهن نظیر : خونریزیها و بیماریهای عفونی و انگلی نبودند. کودکان تحت مطالعه حداقل بمدت ۶ ماه با فرمولاهای عاری یا محدود از فنیل‌آلانین (Phenylfree, Lofenalac) و یا هر دوی این فرمولاها تغذیه می‌شدند و منبع اصلی پروتئین غذایی رژیمشان را تشکیل می‌داد.

۲ـ جمع‌آوری نمونه و اندازه‌گیریهای بیوشیمیایی

از کلیه افراد تحت مطالعه ۷ میلی‌لیتر خون وریدی توسط اسکالوین استریل یکبار مصرف عاری از آلودگی فلزی (23 guage needles) جمع‌آوری گردید. بلافاصله ۲ میلی‌لیتر خون تام جهت آزمایش CBC به ویالهای حاوی ماده ضدانعقاد (EDTA) منتقل شده و مخلوط گردید و ۵ میلی‌لیتر باقیمانده در لوله‌های شیشه‌ای شسته شده با اسید کلریدریک ۱۰٪ ریخته شده و سرلوله‌ها توسط پارافیلم مسدود گردید. پس از یک ساعت نگهداری در دمای آزمایشگاه، با دور ۳۰۰۰ در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ گردید و سرم عاری از همولیز توسط پیپت اتوماتیک به لوله‌های شیشه‌ای اسیدواش انتقال یافت و تا زمان آنالیز نمونه‌ها در ۱۸- °C نگهداری شدند. به منظور پیشگیری از آلودگیهای محیطی با آهن کلیه لوازم مورد استفاده با اسید کلریدریک ۱۰٪ و آب دیونیزه دوبار تنطیر شسته شده بود. جهت اندازه‌گیری آهن و TIBC سرم از کیت Biopharmaco و دستگاه اتوآنالیزر مدل RA-۱۰۰۰ استفاده شد و درصد اشباع ترانسفرین سرم(۱۵) از رابطه $\frac{Fe}{TIBC} \times ۱۰۰$ برآورد گردید. سنجش فاکتورهای هماتولوژیک CBC (هموگلوبین، هماتوکریت، MCV ، MCH ، MCHC و WBC) توسط Coulter Counter S-3999 انجام شد. اندازه‌گیری کیفی و نیمه‌کمی فنیل آلانین به منظور تأیید بیماری PKU توسط تست کلرورفریک ادرار و تست گاتری (Guthrie) با استفاده از کیت Sigma صورت گرفت.

۳ـ جمع‌آوری و آنالیز اطلاعات رژیم غذایی :

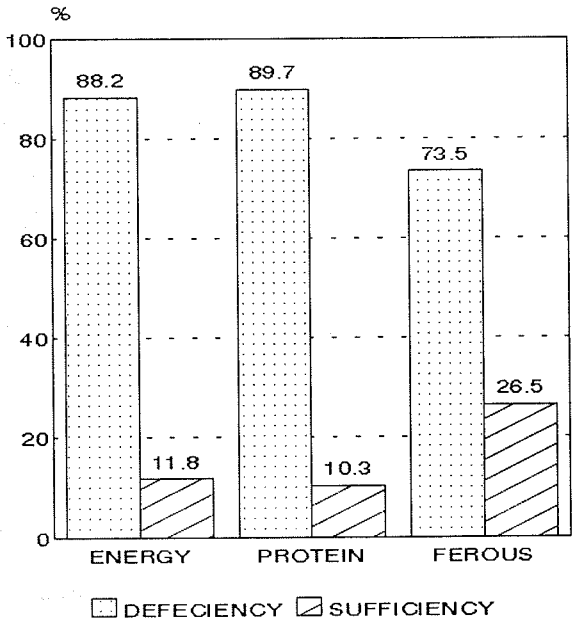
جهت ارزیابی انرژی و مواد مغذی دریافتی کودکان مورد مطالعه از روش ۲۴ ساعت یاد آمد خوراک (food recall 24 hour) استفاده گردیده و آنالیز انرژی و مواد مغذی رژیم غذایی با استفاده از نرم‌افزارهای FP II و N III صورت گرفت و با ۷۵٪ مقدار توصیه شده(RDA) مقایسه گردید(۱۲).

کلیه آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS صورت گرفت و به منظور رسم بار دیاگرام و خطوط رگرسیون از نرم‌افزار HG استفاده شد.

نتایج

میانگین دریافت انرژی ۳۳۰/۸ ± ۷۶۹/۹ کیلوکالری، پروتئین ۵/۵ ± ۹/۱ گرم و آهن ۳/۱ ± ۶/۱ میلی‌گرم بود. در مقایسه با ۷۵٪ مقدار توصیه شده (RDA) بر اساس سن و جنس، کمبود انرژی در ۸۸/۲٪ ، پروتئین در ۸۹/۷٪ و آهن در ۷۳/۵٪ کودکان وجود داشت. ۳۷/۴٪ پروتئین و ۲۹/۵٪ آهن دریافتی از طریق فرمول‌های فنیل‌فری و لوفنالاک تأمین شده بود (نمودار ۱).

نمودار ۱ـ توزیع فراوانی نسبی کودکان مورد مطالعه بر اساس وضعیت دریافت انرژی، پروتئین و آهن



[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-06]

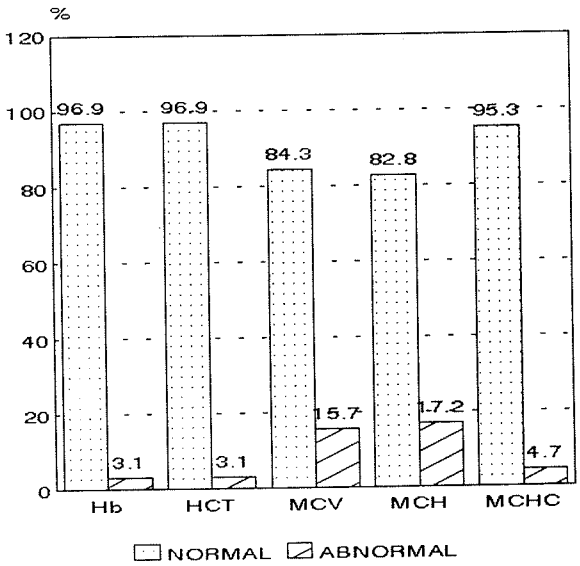
میانگین پارامترهای هماتولوژیکی کودکان عبارت بودند از: هموگلوبین ۱/۱۷ ± ۱۲/۲۳ گرم در دسی‌لیتر، هماتوکریت ۳/۴۸±۳۹/۴۶ درصد، MCV ۶/۴۶ ± ۸۵/۵ میکرون معکب، MCH ۲/۱۱ ± ۲۸/۷۱ پیکوگرم برای هر یاخته، MCHC ۰/۹۵±۳۳/۴۶ درصد و همچنین میانگین غلظت آهن سرم ۳۲/۹۸±۸۶/۷۱ و TIBC سرم ۴۱/۸۴ ± ۳۲۹/۳۴ میکروگرم در دسی‌لیتر و اشباع ترانسفرین ۹/۴۵ ± ۲۶/۸۵ درصد بود (جدول ۱).

جدول ۱ـ میانگین و انحراف معیار فراسنجهای خونی در کودکان PKU

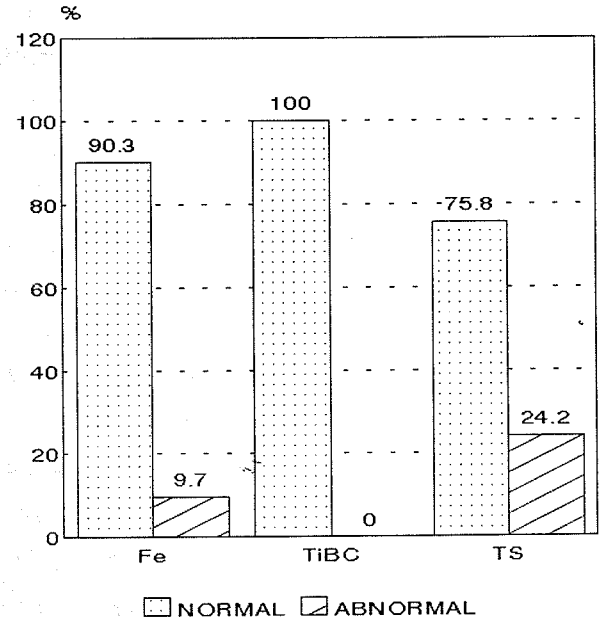
گروه	(n = ۶۹) PKU
فراسنج‌خونی	X ± Sd
هموگلوبین (g/dl)	۱۳/۲۳ ± ۱/۱۷
هماتوکریت (٪)	۳۹/۴۶ ± ۲/۴۸
MCV (μ^3)	۸۵/۵۶ ± ۶/۴۶
MCH (Pg)	۲۸/۷۱ ± ۲/۱۱
MCHC (%)	۳۳/۴۶ ± ۰/۹۵
آهن سرم (μg/dl)	۸۶/۷۱ ± ۳۲/۹۸
TIBC (μg/dl)	۲۲۹/۲۴ ± ۴۱/۸۴
اشباع ترانسفرین (٪)	۲۶/۸۵ ± ۹/۴۵

در مقایسه با مقادیر طبیعی پارامترهای هماتولوژیکی و بیوشیمیایی بر اساس سن و جنس، ۱/۲٪ کودکان کمبود هموگلوبین و هماتوکریت ۱۵/۷٪ کمبود MCV ، ۱۷/۲٪ کمبود MCH و ۴/۷٪ کمبود MCHC و ۹/۷٪ کمبود آهن و ۲۴/۲٪ کاهش درصد اشباع ترانسفرین سرم (کمتر از ۲۰ درصد) را نشان دادند (نمودار ۲ و ۳).

نمودار ۲ـ توزیع فراوانی کودکان مورد مطالعه بر اساس وضعیت پارامترهای هماتولوژیکی



نمودار ۳ـ توزیع فراوانی نسبی کودکان مورد مطالعه بر اساس پارامترهای بیوشیمیایی وضعیت آهن



بمنظور تعیین ارتباط احتمالی میان طول مدت رژیم و اثرات آن بر شاخص‌های کم‌خونی ناشی از فقر آهن، ضریب همبستگی پیرسون محاسبه گردید. نتایج نشان داد که همبستگی مثبت معنی‌داری میان طول مدت رژیم درمانی با هموگلوبین (P<۰/۰۰۰۱ و r = ۰/۴۴) هماتوکریت (P< ۰/۰۰۰۱ و r = ۰/۵۳)، MCV (P< ۰/۰۰۱ و r = ۰/۳۹)، MCH (P< ۰/۰۰۵ و r = ۰/۳۲) و آهن سرم (P< ۰/۰۲ و r=۰/۲۴)، وجود دارد. همچنین همبستگی مثبت معنی‌داری نیز میان آهن دریافتی و آهن سرم (P< ۰/۰۱۸ و r=۰/۲۲) مشاهده گردید.

بحث

کاهش درصد اشباع ترانسفرین و آهن سرم به عنوان شاخصهای حساس وضعیت آهن در مطالعه حاضر نشان داد که نسبت قابل توجهی از کودکان PKU تحت مطالعه از فقر آهن رنج می‌برند که احتمالاً عوارض آن پارامترهای هماتولوژیک نظیر MCV و MCH و هموگلوبین و هماتوکریت را نیز تحت تأثیر قرار داده است. ازسوی دیگر عدم کفایت دریافت انرژی، پروتئین، آهن و محدودیتهای رژیمی در سبب‌شناسی کم‌خونی مشاهده شده دخیل هستند چراکه بیش از ۷۰٪ کودکان مورد مطالعه کمتر از ۷۵٪ مقدار توصیه شده مواد مغذی را دریافت نموده‌اند.

هرچند که در مطالعات Acosta(۷)، Reilly(۱۳)، Gropper(۱۴) افزایش دریافت آهن نشان داده شده بود ولی وضعیت پائین آهن در مقایسه با استاندارد در تعدادی از کودکان PKU تحت درمان مشاهده گردید،(۱۳،۷) در حالیکه در مطالعه

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-06]

دیگر تفاوت معنی‌دار میان کودکان PKU و سالم از نظر نمایه‌های وضعیت آهن مشاهده نشد(۱۴).

Scaglioni و همکارانش(۶) نشان دادند که میانگین غلظت Ferritin سرم کودکان PKU تحت درمان بطور معنی‌داری کمتر از کودکان سالم بوده ولی سایر نمایه‌های وضعیت آهن بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

با توجه به وجود همبستگی معنی‌دار میان آهن دریافتی و آهن سرم در مطالعه حاضر احتمالاً کمبود دریافت آهن در کودکان تحت مطالعه می‌تواند سبب تشدید افت شاخص‌های وضعیت آهن شود. از آنجایی که وضعیت آهن یک فرد ناشی از مقدار دریافت آهن و اتلاف آن در طی هفته‌ها یا ماهها قبل می‌باشد و با تغییر روزانه آهن دریافتی، تغییر سریعی در وضعیت آهن ایجاد نمی‌شود و از سوی دیگر کودکان مورد مطالعه در سنین رشد قرار داشته و نیاز به مواد مغذی در آنها افزایش می‌یابد، ممکن است دریافت ناکافی انرژی، پروتئین و آهن در درازمدت اثر منفی بر وضعیت آهن این کودکان بگذارد. از سوی دیگر عوامل متعددی ممکن است زیست دسترسی آهن را تحت تأثیر قرار دهد. برخی از این عوامل نظیر : فیبرها، فیتات‌ها، اگزالات‌ها و اسیدتانیک با آهن نمکهای غیرمحلول تشکیل داده و از جذب آهن می‌کاهد(۱۸-۱۵).

در مطالعه حاضر ۲۹/۵٪ آهن دریافتی از طریق فرمولاهای ویژه این کودکان تأمین شده است. آهن موجود در فرمولاها به شکل سولفات فرو می‌باشد که زیست دسترسی بالایی را دارا است. چنانچه یافته‌های این مطالعه نیز نشان می‌دهد که با افزایش طول مدت رژیم درمانی، میزان هموگلوبین، هماتوکریت، MCV, MCH و آهن سرم افزایش می‌یابد. از آنجایی که آهن دریافتی کودکان مرکب از آهن فرمولا و آهن منابع غذایی عمدتاً با سبزیجات و میوه‌جات با زیست دسترسی پایین (آهن غیرهم) می‌باشد، احتمالاً پایین بودن نمایه‌های وضعیت آهن در کودکان مورد مطالعه را می‌توان به ترکیب رژیم غذایی مربوط دانست و بدیهی است با کاهش دریافت آهن از طریق فرمولا، وضعیت نمایه‌های آهن تحت تأثیر سوء قرار گیرد. با توجه به اینکه سهمیه دریافتی فرمولای این کودکان در طی ۲ سال اخیر کاهش یافته، احتمالاً عدم کفایت دریافت انرژی و مواد مغذی بدین دلیل بوده و زمان جهت تأثیر کمبود دریافت بر شاخصهای کم‌خونی هنوز کافی نباشد، لذا تصور می‌رود که با گذشت زمان علائم کم‌خونی بیشتر بروز نماید. با در نظر گرفتن لزوم ادامه رژیم درمانی تا بلوغ و حتی در دوران بارداری زنان(۱۹)، توجه به کفایت دریافت غذایی و وضعیت تغذیه‌ای این بیماران بدلیل طولانی بودن مدت رژیم درمانی خاص ضروری بنظر می‌رسد.

منابع

1- Acosta, P.B., Wens, E. & Williamson, M.: Methods of dietary inception in infants with PKU. J.Am.Diet. Assoc. 72: 164-167, 1978.

2- Hanley, W.B., Linson, L., Davidson, W. & Hoes, C.A.E.: Malnutrition with early treatment of phenylketonuria. Pediatr. Res. 4: 318-327, 1970.

3- Alexander, F.W., Clayton, B:F. & Delves, H.T.: Mineral and trace-metal balances in children recieving normal and synthetic diets. Q.J.Med. 43: 89-111, 1974.

4- Acosta. P.B., Wens, E. & Williamson, M.: Nutrient intake of trated infants with phenylketonuria. Am.J.Clin.Nutr. 30: 198-207, 1977.

5- Longhi, R., Riva, E., Rolllj, A., Paceanellj. S., Butle, C., Valsasina, R.7 Ciovannini, M.: Notritional control in PKU children on restricted diet: The trace elements. Abstracts of the Third International Symposium on Inborn Errors of Metabolism in Humans, Munich, Germany, 1984.

6- Scaglioni, S., Zuccotti, G., Vedovello, M., Rottoli, A., Paccaneli, S., Longhi, R., Riva, E. & Giovannini, M.: Study of serum ferritin in 58 children with classic phenylketonuria and persist hyperphenylalaninomia. J. Inherit. Metab. Dis. 8: 160-166, 1985.

7- Acosta P.B., Gropper, S.S., Clarke-Sheehan, N., Wens, E., Cheng, M., Anderson, K. & Koch, R.: Trace elements status of PKU children ingesting on elemental diet. J.P.E.N. 11: 287-292, 1987.

8- Agget, P.J. & Davies, N.T.: Some nutritional aspects of trace metals. J. Inherit. Metab. Dis. 6 (Suppl 1): 22-30, 1983.

9- Sievers, E., Odigs, H. D., Dorner, K. 7 Schaub. O.:,Trace elements excess in PKU diets. J. Inherit. Metab. Dis. 14: 897-905, 1990.

10- Farhud, D.D. 7 Kabiti, M.: Incidence of phenylketonuria (MPKU) in Iran. Indian J. pediatr. 49: 685-688, 1982.

11- Kabiri, M.: A report on the incidence of phenylketonuria Tehran-Iran. Acta. Medica. Iranica. 24: 107-113, 1982.

12- Anonymous: Tenth edition of the RDA. Nutr. Rev. 48: 28-30, 1990.

13- Reily. C., Barrett. J.E., Patterson. C.M., Tinggi, v., Batham, S.L. & Marrinan, A.: Trace elements nutrition status and dietary intake of children with phenylketonuria. Am. J.Clin. Nutr. 52: 159-165, 1990.

14- Gropper, S.S., Acosla, P.B. & Clrak-Sheehan, N.: Trace element status of PKU and normal children. J.Am.Diet.Assoc. 88: 459-465, 1988.

15- Cook, J.D., Nable, N.L. & Morek, T.A.: Effect of fiber on nonheme iron absorption. Gastroentrology 85: 1354-1356, 1983.

16- Disler, P.B., Lyneh, S.R., Charlton. R.W., Torrance, J.D., Bothwell, T.H., Waker, R.B., & Mayer, F.: The effect of tea on iron absorption. Cut 16: 193-197, 1975.

17- De Maeyer, E.M.: Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. WHO., Geneva, pp: 11-12, 1989.

18-Shills, M.E. & Young, V.R. (eds.): Morden Nutrition in Health and Disease, 7th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, pp: 238-252, 1988, Molecular genetics of PKU

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-06]